



Klinikal Sains 8 (1) (2020)
**JURNAL ANALIS KESEHATAN
 KLINIKAL SAINS**

<http://jurnal.univrab.ac.id/index.php/klinikal>



**PERBEDAAN KADAR GLUTATION PEROKSIDASE PADA PENDERITA TB
 DALAM MASA PENGOBATAN KURANG DARI 6 BULAN DAN LEBIH DARI 6
 BULAN DI KOTA BENGKULU TAHUN 2019**

Putri Widelia Welkriana* dan Tedy Febriyanto

Poltekkes Kemenkes Bengkulu

Jalan Indragiri Nomor 03 Padang Harapan Kota Bengkulu

*e-mail: putri_widelia2@yahoo.com

Info Artikel

Sejarah Artikel:

Diterima : April 2020

Disetujui : April 2020

Dipublikasikan : Juni 2020

*Keywords: Glutathione
 peroxidase, 6 months
 treatment, tuberculosis*

Abstrak

Perubahan GSH mempunyai hubungan dengan kejadian TBC paru dan penyakit komplikasi yang terkait. Kadar glutathione yang menurun pada penderita TBC paru diduga menyebabkan gangguan regulasi fungsi sel imun, dan menyebabkan kegagalan menangkal Reactive oxygen species/ROS. Pasien TBC paru mengalami penurunan dalam sel mononuklear darah perifer (PBMC) dan sel darah merah (RBC). Tujuan penelitian ini ialah menganalisis kadar glutathione peroksidase pada penderita TB dalam masa pengobatan selama kurang dan lebih dari 6 bulan. Metode yang digunakan pada penelitian ini bersifat observasional analitik dengan metode *cross sectional*. Variabel yang digunakan adalah variabel independen yaitu penderita TB dalam masa pengobatan kurang dan lebih dari 6 bulan dan variabel dependen yaitu kadar glutathione peroksidase. Jumlah sampel penelitian yaitu 45 orang. Data dianalisis secara dengan menggunakan *software* statistic dan uji *independent t*. Hasil penelitian ini mempunyai hasil kadar glutathione peroksidase pada penderita TBC dengan pengobatan kurang dari 6 bulan adalah $2,79 \pm 1,27$ dan kadar glutathione peroksidase pada penderita TBC dengan pengobatan lebih dari 6 bulan adalah $3,025 \pm 2,19$ (nilai $p = 0,005$).

Kesimpulan, Tidak ada perbedaan nyata antara kadar glutathione peroksidase antara penderita TBC dengan pengobatan kurang dari 6 bulan dan lebih dari 6 bulan.

Kata Kunci : Glutathione peroksidase, Pengobatan 6 bulan, TBC

Abstract

Changes in GSH have a relationship with the incidence of pulmonary tuberculosis and related disease complications. Decreased glutathione levels in patients with pulmonary TB are thought to cause impaired regulation of immune cell function, and cause failure to ward off Reactive oxygen species / ROS. Pulmonary TB patients experience a decrease in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and red blood cells (RBC). This research to analyze the level of glutathione peroxidase in TB patients in the treatment period for less and more than 6 months. This Method research was analytic observational with cross sectional method. The variable used is an independent variable that is TB patients in the treatment period of less and more than 6 months and the dependent variable is the level of glutathione

peroxidase. The number of research samples is 45 people. Data were analyzed using statistical software and independent t test. Results this study had the results of glutathione peroxidase levels in TB patients with treatment less than 6 months was 2.79 ± 1.27 and glutathione peroxidase levels in TB patients with treatment for more than 6 months was 3.025 ± 2.19 (p value = 0.005). Conclusion There was no significant difference between the levels of glutathione peroxidase between TB patients with treatment for less than 6 months and more than 6 months. Keywords: Glutathione peroxidase, 6 months treatment, tuberculosis

Keywords: Glutathione peroxidase, 6 months treatment, tuberculosis

© 2020 Universitas Abdurrah

□ Alamat korespondensi: Padang Harapan, Kota Bengkulu

ISSN 2338-4921

Alamat alamat alamat

E-mail: putri_widelia2@yahoo.com

PENDAHULUAN

Glutation (γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine) adalah 3 gugus peptida dengan kandungan glisin, asam glutamat, dan sistein. Asam-asam amino tersebut dihubungkan dengan ikatan gamma peptida. Ikatan gamma tersebut terdapat pada gugus amin sistein dan gugus karboksil glutamat. Sintesis glutathione melalui 2 tahap yang masing-masing dikatalisis oleh enzim yang berbeda. Konsentrasi GSH pada hati dapat mencapai 5-10 mM. Sedangkan GSSG kurang dari 1% GSH. GSH disimpan dalam 3 tempat utama pada sel eukariotik, yaitu hampir 90% GSH seluler berada pada sitosol, 10% pada mitokondria dan sisanya berada pada retikulum endoplasma. Kadar glutathione di dalam darah berada dalam rentangan 5-8 mM/L, dengan konsentrasi tertinggi di dalam hati, juga terdapat pada lien, ginjal, paru, jantung, otak dan lambung. Kadar glutathione dalam tubuh harus diperhatikan karena terganggunya sintesis dan metabolisme GSH akan mengakibatkan fungsi glutathione terganggu dan mengakibatkan munculnya berbagai penyakit dalam tubuh seperti liver, aging, cystic fibrosis, Parkinson dll. Glutathione berfungsi dalam status tiol redoks sel, pencegahan terhadap kerusakan oksidatif, detoxifikasi endogen dan eksogen logam reaktif, penyimpanan dan transportasi sistein, serta untuk protein dan sintesis DNA, regulasi siklus sel serta diferensiasi sel. Ketidakseimbangan homeostasis GSH menunjukkan perkembangan sejumlah penyakit pada manusia. Penelitian terbaru telah menemukan peran GSH dalam mengatur ekspresi gen, apoptosis, dan transportasi membran molekul endogen dan eksogen. Selain itu, glutathione juga memiliki beberapa kegunaan antara lain detoksikasi, antioksidan dan pemeliharaan status tiol dan modulasi proliferasi sel. Glutathione juga sebagai agen pertahanan tubuh terhadap racun xenobiotik, yang berupa obat-obatan, polutan dan karsinogen. Sebagai antioksidan, glutathione berperan dalam proteksi sel

akibat efek dari kelebihan zat oksidan. Aktivitas enzim yang terlibat dalam metabolisme GSH dikendalikan saat tingkat transkripsi, translasi, dan pascatranslasi. Beberapa sistem sinyal seluler diketahui terlibat dengan aktivitas ini. Biosintesis GSH dilakukan oleh enzim. Dalam memanipulasi biosintesis GSH, dilakukan oleh GCLC, dan selanjutnya detoksifikasi tahap II melibatkan peran enzim Glutation-S transferase (GSTs).

Pengaturan enzim-enzim ini terutama di tingkat ekspresi dan beberapa mekanisme yang terlibat. Enzim-enzim yang mensintesis glutathione diekspresikan secara genetik oleh Glutamate Cystein Ligase (GCL). Enzim glutamate cystein ligase terdiri atas sub unit katalitik yang disandi oleh gen glutamate Cystein Ligase Catalytic (GCLC) dan sub unit modulator yang disandi oleh gen glutamate Cystein Ligase Modifier (GCLM). Perubahan aktivitas GCL mempengaruhi regulasi di berbagai tahapan dan akan mempengaruhi ekspresi GCL sub unit katalitik atau keduanya GCLC dan GCLM. Glutathione (GSH) merupakan komponen kunci dalam regulasi homeostasis reduksi-oksidasi. Perubahan kadar GSH diduga menyebabkan kejadian penyakit antara lain TB paru, kardiovaskular, diabetes mellitus, cystic fibrosis, neurodegenerative, AIDS, kanker, penuaan, gangguan hati, dan penyakit komplikasi yang terkait. Penurunan kadar glutathione pada penderita TB paru diduga menyebabkan gangguan regulasi fungsi sel imun, dan menyebabkan kegagalan menangkal *Reactive Oxygen Species*/ROS (Venketaraman *et al.*, 2005). Pasien TB paru dengan infeksi HIV mengalami penurunan kadar GSH secara signifikan dalam sel mononuklear darah perifer (PBMC) dan sel darah merah (RBC) (Venketaraman *et al.*, 2006; Venketaraman *et al.*, 2008). Perbedaan ekspresi dan aktivitas enzim GCL kemungkinan karena pengaruh variasi dalam urutan asam-asam amino yang berhubungan dengan timbulnya suatu penyakit seperti : gangguan fungsi paru (Siedinski *et al.*, 2008; Breton *et al.*, 2010), infark miokard (Koide *et al.*, 2003), cystic fibrosis (McKone *et al.*, 2006) disfungsi endotel (Nakamura *et al.*, 2002; Nakamura *et al.*, 2003; Zuo *et al.*, 2007), HIV/AIDS (Wang *et al.*, 2012), kanker (Walsh *et al.*, 2001), COPD (Hu *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2007), penyakit perlemakan hati (Oliviera *et al.*, 2010; Hashemi *et al.*, 2011) diabetes (Bekris *et al.*, 2007; Vieira *et al.*, 2011)),. Polimorfisme mengakibatkan ekspresi dan aktivitas enzim GCL secara signifikan berkurang dan fenotip menunjukkan keparahan penyakit. Rendahnya kadar GSH pada pasien TB paru berhubungan dengan adanya variasi gen glutamate cysteine ligase (GCL) pada individu penderita (Yuniastuti dan Dewi, 2012). Di dunia, Tuberculosis menyebabkan kematian sampai 93%. Indonesia berada pada rangking kelima negara dengan beban TB tertinggi di dunia (WHO, 2014). Estimasi prevalensi berjumlah 430.000 kasus per tahun. Jumlah kematian akibat TB diperkirakan 61000 kematian per tahunnya. Pada tahun 2017 Bengkulu mempunyai angka kejadian sebesar 55.560 dan kematian sebanyak 4.1 persen.

METODE

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan metode *cross sectional*. Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah variabel independen yaitu penderita TB dalam masa pengobatan kurang dan lebih dari 6 bulan dan variabel dependen yaitu kadar glutathion peroksidase. Populasi penelitian ini adalah keseluruhan penduduk yang penderita Tuberkulosis dengan masa pengobatan kurang dan lebih dari 6 bulan yang bertempat tinggal di Kota Bengkulu. Sampel dalam penelitian ini berdasarkan perhitungan rumus dari besarnya populasi sebanyak 37 orang. Berdasarkan perhitungan dengan rumus tersebut, maka diperoleh jumlah sampel penelitian yaitu 45 orang. Kriteria inklusi yang dipenuhi antara lain : (1) Penderita Tuberkulosis (2) Dalam masa pengobatan kurang dan lebih dari 6 bulan. Sampel penelitian diambil dengan metode *Random Sampling*. Penelitian akan dilakukan di Kota Bengkulu, sedangkan tempat pemeriksaan kadar glutathion peroksidase akan dilakukan di laboratorium terpadu Poltekkes Kemenkes Bengkulu. Penelitian akan dilakukan pada bulan Februari-Desember 2019.

Sampel darah diambil sebanyak 3 cc. Selanjutnya sampel dimasukkan ke dalam tabung mikrosentrifus yang berisi EDTA. Selanjutnya plasma darah yang terpisah lalu dimasukkan ke dalam tip sampel. Tabung sampel+EDTA disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Lalu dilakukan pengenceran Diluent Solution sebanyak 5X untuk mendapatkan 10 mL diluent sol 1x sebanyak 2 mL Diluent sol. Lalu ditambahkan 8 mL Aquades. Pengenceran dilakukan pada 500bp, 302bp, 198bp, 113bp tabung eppendorf. Tabung diisi 5 µL Sampel dan ditambahkan 495 µL Diluent 1X berisi 1/100 dilution kemudian disentrifugasi. Pembuatan larutan standar melalui tahapan : Siapkan 8 tabung eppendorf yang berisi Standard 7 berisi 8 µL Human Pre-Calibrator dan ditambahkan 677 µL Diluent 1X sentrifugasi. Selanjutnya Standard 6 berisi 300 µL standard 7 ditambahkan 300 µL Diluent 1X sentrifugasi. Lalu Standard 5 berisi 300 µL standard 6 ditambahkan 300 µL Diluent 1X sentrifugasi. Standard 4 berisi 300 µL standard 5 dan 300 µL Diluent 1X sentrifugasi. Standard 3 berisi 300 µL standard 6 dan 300 µL Diluent 1X sentrifugasi. Standard 2 berisi 300 µL standard 3 dan 300 µL Diluent 1X sentrifugasi. Standard 1 berisi 300 µL standard 2 dan 300 µL Diluent 1X sentrifugasi. Standard 0 berisi 600 µL Diluent 1X.

Data yang diambil pada penelitian ini menggunakan data primer yang diperoleh berdasarkan hasil pemeriksaan kadar glutathion peroksidase. Data dikumpulkan oleh peneliti dari setiap responden yang berada di Kota Bengkulu. Data yang telah diperoleh akan dianalisis secara univariat dengan menggunakan *software* statistik. Analisis Univariat dilakukan secara deskriptif dengan distribusi frekuensi dari variabel. Analisis bivariat dilakukan untuk menguji hubungan antara variabel independen terhadap variabel dependen dengan menggunakan uji *independent t*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni-Oktober 2019. Subjek dalam penelitian ini adalah penderita TBC dalam masa pengobatan kurang dari 6 bulan dan lebih dari 6 bulan. Data yang memenuhi kriteria restriksi berjumlah 37 orang. Karakteristik berdasarkan usia didapatkan rerata seluruh subjek penelitian (\pm SD) adalah $47,75 \pm 8,69$ tahun, usia termuda adalah 37 tahun, sedangkan usia tertua adalah 56 tahun. Karakteristik Subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Uji normalitas bisa dilihat pada Tabel 2. Selanjutnya dilakukan uji t-test dilihat pada Tabel 3.

Tabel 1. Distribusi Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok TBC dalam pengobatan	N (%)	Rerata
Jenis Kelamin			
Pria	< 6 bulan	10 (27,03%)	
	\geq 6 bulan	7 (18,92%)	
Wanita	< 6 bulan	11 (29,73%)	
	\geq 6 bulan	9 (24,32%)	
Usia	< 6 bulan dan \geq 6 bulan		$42,75 \pm 5,54$
< 54 tahun	< 6 bulan	16 (43,24%)	
	\geq 6 bulan	18 (48,64%)	
\geq 54 tahun	< 6 bulan	2 (5,4%)	
	\geq 6 bulan	1 (2,7%)	
Kadar Glutation	< 6 bulan		$2,79 \pm 1,27$
Peroksidase	\geq 6 bulan		$3,025 \pm 2,19$

Sumber: Data Sekunder, 2019

Tabel 2. Uji Normalitas

Variabel Terikat	Variabel Bebas	Shapiro-Wilk	
		Frekuensi	p
Kadar glutathione peroxidase	TBC < 6 bulan	21	0,05
	TBC \geq 6 bulan	16	0,05

Sumber: Data Primer, 2019

Tabel 3. Uji T Independen

Gx plasma (nmol/menit/mL)	n	Rerata \pm sb	p
TBC < 6 bulan	21	$2,79 \pm 1,27$	0,005
TBC \geq 6 bulan	16	$3,025 \pm 2,19$	

Sumber: Data primer, 2019

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian peningkatan kadar glutathione peroxidase darah paling banyak terjadi pada kelompok umur kurang dari 54 tahun dengan frekuensi 34 sampel (91%). Hasil

penelitian tersebut sesuai dengan data Kemenkes (2016) yang menyatakan bahwa penderita TBC dengan umur antara 25-34 tahun yang paling tinggi. Dalam penelitian Yuniastuti (2013) menyatakan bahwa kelompok yang memiliki peningkatan kadar glutathion peroksidase adalah kelompok umur kurang dari 54 tahun dengan sampel sebesar 113 sampel (87%). Hal tersebut membuktikan bahwa infeksi *Mycobacterium tuberculosis* panyak ditemukan pada rentang umur tersebut. Hasil ini disebabkan oleh adanya interaksi dari percikan dahak antara penderita TBC dan lingkungan sekitarnya. Hasil penelitian peningkatan kadar glutathion peroksidase dengan masa pengobatan lebih dari dan sama dengan dari 6 bulan sebanyak 16 sampel (43,24%) sebesar $3,025 \pm 2,19$. Pada kelompok TBC dengan masa pengobatan kurang dari 6 bulan sebanyak 21 sampel (56,75%) mempunyai kadar glutathion peroksidase sebesar $2,79 \pm 1,27$. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Yuniastuti (2013) setelah pemberian OAT kadar glutathion mengalami peningkatan sebesar 2,2% meskipun masih lebih rendah dari kadar glutathion normal. Peningkatan kadar glutathion peroksidase pada kelompok pengobatan lebih dari 6 bulan ini dihubungkan oleh pengaruh glutathion peroksidase pada pasien tuberkulosis paru (TB paru), rendahnya antioksidan menyebabkan kerusakan jaringan. Salah satu antioksidan tubuh adalah glutathion. Rendahnya glutathion berhubungan dengan gangguan sistem imun, sehingga menyebabkan keparahan penyakit pada pasien TB paru.

Berdasarkan hasil karakteristik subjek penelitian pada tabel 1 menunjukkan bahwa penderita TBC dengan pengobatan kurang dan lebih dari 6 bulan lebih banyak yang berjenis kelamin wanita, yaitu dengan total sampel 20 orang (54,06%), dibandingkan dengan yang berjenis kelamin pria, dengan total sampel 17 orang (45,94%). Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak, jika data terdistribusi dengan normal maka akan digunakan uji T tidak berpasangan sedangkan jika data terdistribusi tidak normal maka akan digunakan uji Mann Whitney. Jumlah sampel adalah 37 subjek, maka akan digunakan uji normalitas Shapiro-Wilk. Sebaran data dikatakan normal, apabila nilai p pada uji normalitas Shapiro-Wilk lebih dari 0,05. Pada tabel 2 menunjukkan nilai p variabel kadar glutathion peroksidase. Dari tabel uji normalitas Shapiro-Wilk didapatkan hasil bahwa distribusi data kadar glutathion peroksidase pada kelompok penderita TBC dengan pengobatan kurang dari 6 bulan yaitu $p > 0,05$, yang berarti data terdistribusi dengan normal. Hasil ini sama dengan distribusi data kadar glutathion peroksidase pada kelompok penderita TBC dengan pengobatan lebih dari 6 bulan yaitu $p > 0,05$, yang berarti data juga terdistribusi dengan normal, jadi untuk uji analisisnya menggunakan uji Independent-T (Dahlan, 2010).

Uji independent T dilakukan sesuai dengan hasil uji normalitas. Tabel 3 diatas menunjukkan hasil uji Independent T dari kadar glutathion peroksidase dan didapatkan nilai $p = 0,005$, artinya terdapat perbedaan yang belum signifikan antara rerata kadar glutathion

peroksidase pada penderita TBC dalam masa pengobatan kurang dan lebih dari 6 bulan, karena nilai $p=0,05$, dimana kadar glutathion peroksidase pada penderita TBC dengan masa pengobatan lebih dari 6 bulan lebih tinggi daripada kadar glutathion peroksidase penderita TBC dengan pengobatan kurang dari 6 bulan, dimana rerata kadar glutathion peroksidase penderita TBC dengan masa pengobatan kurang dari 6 bulan adalah $2,79 \pm 1,27$ sedangkan pasien TBC dengan masa pengobatan lebih dari 6 bulan adalah $3,025 \pm 2,19$.

Perubahan kadar glutathion menyebabkan teragggungnya sintesis dan metabolisme GSH dan menyebabkan berbagai penyakit seperti *cystic fibrosis*, liver, Parkinson, dll. Glutathion berfungsi dalam kestabilan status tiol redoks sel, pencegahan terhadap kerusakan oksidatif, detoxifikasi endogen dan eksogen logam reaktif, penyimpanan dan transportasi sistein, serta sintesis DNA, regulasi siklus sel dan diferensiasi sel. Glutathion peroksidase merupakan suatu antioksidan endogen yang berperan dalam mencegah pembentukan senyawa radikal bebas yang telah terbentuk menjadi molekul reaktif. Enzim glutathion peroksidase berperan dalam mengubah H_2O_2 yang dihasilkan oleh superoksida dismutase menjadi bentuk air (Sugianto 2011). Hasil penelitian rerata aktivitas enzim glutathion peroksidase dalam tubuh adalah 74,2096 U/g, sedangkan umumnya aktivitas enzim glutathion peroksidase dalam tubuh adalah 31 U/g.

Sejumlah penyakit pada manusia disebabkan oleh ketidakstabilan homeostatis GSH. Penelitian terakhir menunjukkan GSH dalam mengatur ekspresi gen, apoptosis, dan transportasi membran molekul endogen dan eksogen. Glutathion juga memiliki beberapa fungsi antara lain detoksikasi, antioksidan dan modulasi proliferasi sel. Glutathion berperan dalam proteksi sel akibat efek dari kelebihan zat oksidan. Metabolisme GSH dikendalikan pada tingkat transkripsi, translasi, dan pascatranslasi saat menghasilkan aktivitas enzim dalam mencegah kejadian penyakit (Yuniastuti dan Dewi, 2012).

Perubahan kadar GSH diduga sebagai penyebab kejadian penyakit antara lain TB paru, kardiovaskular, AIDS, neurodegenerative, kanker, penuaan, diabetes mellitus, cystic fibrosis, gangguan hati, dan penyakit komplikasi yang terkait. Kadar glutathion yang rendah pada penderita TB paru diduga menyebabkan gangguan regulasi fungsi sel imun, dan menyebabkan kegagalan menangkal Reactive oxygen species/ROS (Venketaraman *et al.*, 2005). Selain itu, Adanya variasi gen glutamate cysteine ligase (GCL) pada individu penderita menyebabkan rendahnya aktivitas enzim SGH (Yuniastuti dan Dewi, 2012).

GSH ekstraseluler mengalami penurunan kadar karena enzim γ -glutamyl transpeptidase (juga disebut γ -glutamil transferase, atau γ -GT) mengalami gangguan. Enzim γ -glutamil transpeptidase merupakan satu-satunya enzim yang dapat memulai katabolisme GSH, glutathion S-konjugasi, dan glutathione-kompleks dalam kondisi fisiologis. Dalam empedu, GSH, GSSG, dan GS konjugat mengalami degradasi oleh ectoenzymes katabolik γ -glutamil

transpeptidase dan dipeptidase. GSH memasuki pembuluh darah ke dalam ruang ekstraselular. Selanjutnya γ -glutamyl transpeptidase menghilangkan gugus glutamil dari GSH. Senyawa ini merupakan substrat untuk dipeptidase. Dipeptidase menghidrolisis ikatan peptida antara sistein dan glisin (Handayani, 2002).

Aktivitas γ -ECS dan sistein menghasilkan produksi glutathione diregulasi melalui beberapa level. Hal ini ditunjukkan dengan adanya overekspresi oleh kedua enzim tersebut. Aktivitas enzim ini tergantung adanya ketersediaan glisin dan ATP. Adanya paparan logam berat, GSH diperlukan sebagai antioksidan dan percepatan sintesis. Hal ini diduga konsentrasi glutathione akan mengalami penurunan. Saat kondisi stres yang berlainan yang disebabkan komponen oksidatif yang kuat menyebabkan peningkatan sintesis akan terjadi dengan terakumulasinya glutathione. Respon ini ditingkatkan dengan tujuan untuk mengimbangi ketidakstabilan redoks. Redoks yang tidak stabil disebabkan oleh adanya peningkatan GSSG. Studi menggunakan enzim γ -ECS dari bakteri *E. coli* yang diberikan pada kloroplas tembakau, menunjukkan peningkatan glutathione pada daun menjadi 4 kali lipat. Pengaruh γ -ECS yang berlebih dalam tembakau menyebabkan pembentukan lesi dan akumulasi GSSG tinggi (Handayani, 2002). Gordon (1993) menyatakan bahwa pada konsentrasi tinggi, aktivitas antioksidan sering lenyap bahkan antioksidan tersebut menjadi prooksidan. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah pada saat pengambilan dan proses preparasi sampel terjadi kerusakan yang menyebabkan sampel tidak dapat dianalisis sehingga dalam penelitian selanjutnya perlu penambahan sampel dan berhati-hati saat membawa sampel menuju laboratorium untuk dipreparasi.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian dan pembahasan tentang perbedaan kadar glutathione peroksidase pada penderita TBC dalam masa pengobatan kurang dari 6 bulan dan lebih dari 6 bulan dapat disimpulkan :

- a. Kadar glutathione peroksidase pada penderita TBC dalam masa pengobatan kurang dari 6 bulan adalah $2,79 \pm 1,27$.
- b. Kadar glutathione peroksidase pada penderita TBC dalam masa pengobatan lebih dari 6 bulan adalah $3,025 \pm 2,19$.
- c. Tidak ada perbedaan secara nyata antara kadar glutathione peroksidase pada penderita TBC dengan masa pengobatan kurang dari 6 bulan dan lebih dari 6 bulan.

SARAN

Berdasarkan penelitian dan pembahasan peneliti ingin memberi saran kepada semua pihak yang terkait, antara lain :

1. Bagi Akademik

Sebagai sumber informasi dan referensi bacaan bagi mahasiswa Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Kemenkes Bengkulu tentang perbedaan kadar glutathione peroxidase antara penderita TBC dalam masa pengobatan kurang dari 6 bulan dan lebih dari 6 bulan.

2. Bagi Peneliti Lain

Diharapkan selanjutnya melakukan uji polimorfisme gen yang menyebabkan perbedaan kadar glutathione pada penderita TBC dalam masa pengobatan kurang dari 6 bulan dan lebih dari 6 bulan.

3. Masyarakat dan petugas Kesehatan

Penelitian ini dapat melengkapi informasi tentang pemeriksaan laboratorium pada pasien TB khususnya, sebagai metode deteksi cekaman oksidatif yang cepat, tepat, mudah dilakukan dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada pihak terkait yang telah membantu dan bekerjasama demi kelancaran penelitian ini. Penelitian ini terselenggara karena adanya dana yang diberikan oleh Poltekkes Kemenkes Bengkulu dan kolaborasi dengan Tedy Febriyanto, M.Bmd, serta kerja sama dengan Dinas Kesehatan Provinsi Bengkulu selama tahun 2019.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A., and Pober, J.S. 2011. Cellular and Molecular Immunology. *Second ed.* WB Saunders Co : Philadelphia. p: 327.
- Ahi, R.S., Deepak, A., Singh, R. 2010. Oxidative Stress and Ascorbic Acid Levels in Cavitary Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Clinical And Diagnostic Research* 4:3437-3441.
- Akibino, M.O., Ogunyemi, E.O., and Shoyebo, E.O. 2011. Levels of Oxidative Metabolites, Antioxidants and Neopterin in Nigerian Pulmonary Tuberculosis Patients. *Eur. J. Gen. Med.* 8(3): 213-218. 2011-12-24.
- Akerboom, T.P., Bilizer, M.M., Sies, H. 1982. The relationship of biliary GSSG efflux and intracellular GSSG content in perfused rat liver. *J Biol Chem* 257:4248-4252. 65.
- Antczak, A., Montuschi, P., Kharitonov, S.A., Gorski, P., Barnes, P.J. 2002. Increased exhaled cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166:301-306.
- Baraldi, E., Ghiso, L., Piovan, V. 2003a. Increased exhaled 8-isoprostane in childhood asthma. *Chest* 124:25-31.

- Baraldi, E., Carraro, S., Alinovi, R., Pesci, A., Ghiro, L., Bodini, A., Piacentini, G., Zacchello, F., Zanconato, S. 2003b. Cysteinyl leukotrienes and 8- isoprostane in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation. *Thorax* 58:505–509.
- Barmawi. 2004. Tuberkulosis : Ancaman Kegawatan Dunia Aspek Imunologi dan Terapi. *Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar pada Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada*. Yogyakarta.
- Basaraba, R.J. 2008. Experimental tuberculosis: the role of comparative pathology in the discovery of improved tuberculosis treatment strategies. *Tuberculosis (Edinb)* 88 Suppl 1: S35–47
- Bekris, L.M., Viernes, H.M., Farin, F.M., Maier, L.A., Kavanagh, T.J., Takaro, T.K. 2006. Chronic beryllium disease and glutathione biosynthesis genes. *J. Occup. Environ. Med*;48(6):599–606
- Benndrof, R.A., Schwehelm, Z., Gnann, A., Taheri, R., Komli et al. 2008. Isoprostane Inhibit Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Endothelial Cell Migration, Tube Formation, and Cardiac Vessel Spraving in vitro, as well as Angiogenesis in vibo via Activation of The Tjromoboxane A(2) Receptor; A potential link between oxidative stress and impaired angiogenesis. *Circ. Resp.* 103(9):1037-1046.
- Biernacki, W.A., Kharitonov, S.A., Barnes, P.J. 2003. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 58, 294–298 Biolo, G., Antonione, R., De Cicco M. 2007. Glutathione metabolism in sepsis. *Crit Care Med.* 35(9 Suppl):S591–S595
- Biswas, S., Rahman, I. 2008. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione. *Mol. Aspects Med.*
- Bulatovic, V.M., Wengenack, N.L., Uhl, R.J., Hall, L., Roberts, G.D., Cockerill, F.R., Rusnak, F. (2002). Oxidative Stress Increases Susceptibility of Mycobacterium Tuberculosis to Isoniazid. *Antimicrobial Agents Chemoteraphy.* 46:2765-2771.
- Carpagnano, G.E., Kharitonov, S.A., Resta, O., Foschino-Barbaro, M.P., Gramiccioni, E., Barnes, P.J. 2002. Increased 8-Isoprostane and Interleukin-6 in Breath Condensate of Obstructive Sleep Apnea Patients. *Chest* 122, 1162–1167.
- Carpenter, C.T., Price, P.V., Christman, B.W. 1998. Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 114, 1653–1659.
- Chen, Y., Shertzer, H.G., Schneider, S.N., Nebert, D.W., Dalton, T.P. 2005. Glutamate cysteine ligase catalysis: dependence on ATP and modifier subunit for regulation of tissue glutathione levels. *J. Biol. Chem* 280(40):33766–33774.
- Chew, B.P and Park, J.S. 2004. Caretenoid Action on The Immune Response. *J. Nutr* 134;257S-261S
- Chowdhury, A., Santra, A., Kundu, S., Mukherjee, A., Pandit, A., Chauduri, S, and Dhali, G.K. 2001. Induction of Oxidative Stress in Antitubercular druginduced hepatotoxicity. *Indian J. Gastroenteral.* 20(3): 97-100.

- Connell, N.D and Venketaraman. V. 2009. Control of Mycobacterium tuberculosis infection by Glutathione Recent Patients on Anti-Infective. *Drug Discovery* 4;214-226.
- Cracowski, J.L., Cracowski, C., Bessard, G., Pepin, J.L., Bessard, J., Scwebel, C., Stanke-Labesque, F., Pison, C. 2001. Increased Lipid Peroxidation in Patients with Pulmonary Hypertension. *Am. J. respire. Crit Care Med.* 164:1038-1042.
- Dahlan, M.S. 2011. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan : Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat dilengkapi aplikasi dengan menggunakan SPSS. *Salemba Medika* : Jakarta.
- Dasgupta, A., Das, S., Sarkar, P.K. 2007. Thyroid hormone promotes glutathione synthesis in astrocytes by up regulation of glutamate cysteine ligase through differential stimulation of its catalytic and modulator subunit mRNAs. *Free Radic. Biol. Med* 42(5):617–626.
- Dayaram, Y.K., Talaue, M.T., Connell, N.D., Venketaraman, V. 2006. Characterization of a glutathione metabolic mutant of Mycobacterium tuberculosis and its resistance to glutathione and Nitrosoglutathione. *J Bacteriology* 188: 1364–72
- Deneke, S.M., Fanburg, B.L.1989. Regulation of cellular glutathione. *Am J Physiol* 257(4 Pt 1): L163-173. DeLeve, L., Kaplowitz, N. 1990. Importance and regulation of hepatic GSH. *Sem Liver Dis* 10:251–266.
- Departemen Kesehatan (2008). Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*: Jakarta.
- Dröge, W. 2002. Free Radicals in The Physiological Control of Cell Function. *Physicol Rev.* 82: 47-95. *Am. J. Respir Crot. Care med.* 160:1947-1951.
- Ehrt, S., and Schnappinger, D. 2009. Mycobacterial survival strategies in the phagosome: defence against host stresses. *Cell. Microbiol.* 11, 1170– 1178.
- Erlina, B. 2010. Tuberkulosis Multi Drug Resistance (TB-MDR). *Majalah Kedokteran Indonesia* 60(12): 535-536.
- Franklin, C.C., Rosenfled-Franklin, M.E., White, C., Kavanagh, T.J., Fausto, N. 2003. TGFβ1-induced suppression of glutathione antioxidant defenses in hepatocytes: caspase-dependent posttranslational and caspaseindependent transcriptional regulatory mechanisms. *FASEB J.* 200310.1096/fj.02-0867fje.
- Franklin, C.C., Backos, D.S, et al .2008. Functional roles and regulation of the catalytic and modifier subunits of glutamate cysteine ligase. *Mol. Aspects Med.*
- Franklin, C.C., Backos, D.S., Mohar, I., White, C.C., Forman, H.J., Kavanagh, T.J. 2009. Structure, function, and post-translational regulation of the catalytic and modifier subunits of glutamate cysteine ligase. *Mol Aspects Med.* 30:86–98.
- Garcia-Ruiz, C., Fernández-Checa, J.C. 2006. Mitochondrial glutathione: hepatocellular survival-death switch. *J Gastroenterol Hepatol* 21:S3–6.
- Garcia-Ruiz, C., Fernández-Checa, J.C. 2007. Redox regulation of hepatocyte apoptosis. *J Gastroenterol Hepatol* 22:S38–42. Garg, S., Vitvitsky, V.,

- Gendelman, H.E., Banerjee, R. 2006 Monocyte differentiation, activation, and mycobacterial killing are linked to transsulfuration-dependent redox metabolism. *J Biol Chem.* 281(50): 38712–38720
- Ghezzi, P., Simplicio, P. 2007. Glutathionylation pathways in drug response. *Curr Opin Pharmacol.* 7(4):398–403.
- Ghezzi, P. 2005a. Oxidoreduction of protein thiols in redox regulation. *Biochem Soc Trans.* 33(Pt 6):1378–1381.
- Ghezzi, P. 2005b. Regulation of protein function by glutathionylation. *Free Radic Res.* 39(6):573–580.
- Ghezzi, P. 2011. Role of Glutathione in Immunity and Inflammation in The Lung. *International Journal of General Medicine* 4:105-113.
- Griffith, O.W. 1999. Biologic and pharmacologic regulation of mammalian glutathione synthesis. *Free Radic ATTN: Biol Med* 9-10: 922-935.
- Griffith, O.W., Mulcahy, R.T. 1999. The enzymes of glutathione synthesis: γ glutamylcysteine synthetase. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol* 73:209–267.
- Guerra, C., Devin, M., Andrea, s., Steven, K., Meshare, F., Dennis, G., Michelle, T., Frederick, G., Fadi, T.K and Venketaraman, V. 2011. Glutathione and Adaptive Immune Response Against Mycobacterium tuberculosis Infection in Healthy and HIV Infected Individual. *PLoSOne* 6(12):e28378.
- Handayani, S..2002. Respon Imunitas Seluler Pada Infeksi Tuberkulosis Paru. *Cermin Dunia Kedokteran* 137:34-37.
- Hashmi, M.A., Bilal, A., Syed, I.A.S and Muhammad, I.U.K. 2012. Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation Product in Pulmonary Tuberculosis. *Al Ameen J Med Sci* 5 (3):313-319
- Hashimoto, K., Takasaki, W., Yamoto, T., Manabe, S., Sato, I., Tsuda, S. 2008. Effect of glutathione (GSH) depletion on DNA damage and blood chemistry in aged and young rats. *J Toxicol Sci* 33:421–9.
- Heisterkamp, N., Jackson, A.A., Gibson, N.R., Lu, Y., Jahoor, F. 2004. Synthesis of erythrocyte glutathione in healthy adults consuming the safe amount of dietary protein. *Am J Clin Nutr.* 80(1):101–107
- Johnkennedy, N., Anyadoh, S.O., Nwosu, N., Emmanuel, C. 2011. The antioxidant status and lipid peroxidation product of newly diagnosed and 6 weeks follow-up patients with pulmonary tuberculosis in Owerri, Imo state, Nigeria. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*:292-294.
- Kaplowitz, N., Aw, T.Y., Ookhtens, M. 1985. The regulation of hepatic GSH. *Ann Rev Pharm Toxicol* 25:714–744.
- Kaufmann, S.H.E. 2004. New Issues in Tuberculosis. *Annals of The Rheumatic Diseases* 63:50-56.

- Kaur, K., Jai, K., Gurdeep, K.B, and Rajinderjit, S.A. 2005. *Oxidants Stress And Antioxidant in Pulmonary Tuberculosis*. diakses tanggal 30 Juli 2011.
- Kumar, A., Aisha, F., Ioni, G., Vikram, S., Mary, H and Adrie, J.C.S. 2011. Redox Homeostasis in Mycobacteria : The Key to Tuberculosis Control ? *Expert Review in Molecular Medicine* 13:39-49.
- Kwiatkowska, S., Piasecka, G., Zieba, M., Piotmoski, W., Nowak, D. 1999. Increased Serum Concentration of Conjugated malondialdehyde in patients with pulmonary tuberculosis. *Respir Med.* 93:272-276.
- Lamsal, M., Narayan, G., Narendra, B., Bishamber, D.T., Shymal, K.B. and Nirmal, B. 2007. Evaluation of Lipid Peroxidation Product, Nitrite And Antioxidant Levels In Newly Diagnosed And Two Months Follow-Up Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 38(4):695-703
- Lushchak, V.I. 2012. Glutathione Homeostasis and Functional : Potential Targets for Medical Intervention. *Journal of Amino Acids*. DOI:10.1155/2012/736837.
- Am Malmezat T, Breuille D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. 2000. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 130(5):1239–1246.
- Meister A. 1992. Biosynthesis and function of glutathione, an essential biofactor. *J. Nutrit. Sci. Vitaminol.* Spec No: 1–6
- Mohod, K., Archana, D, and Smith, K. 2011. Status of Oxidants and Antioxidants in Pulmonary Tuberculosis With Varying Bacillary Load. *Journal of Experimental Science.* 2(6):35-37.
- Morrow JD, Roberts LJ II. 1999. Mass spectrometric quantification of F2- isoprostanes in biological fluids and tissues as measure of oxidant stress. *Methods Enzymol* 300:3-12.
- Morrow, J.D and Roberts, LJ II. 2002. The Isoprostane Their Roles as an Index of Oxidant Stress Status in Human Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166.
- Munir SM, Arifin N dan Dianati KS 2010. Pengamatan Pasien Tuberkulosis Paru dengan Multidrug Resistant (TB-MDR) di Poliklinik Paru RSUP Persahabatan. *J. Respir. Indo* 30(2):92-103.
- Njalson, R and Norgen, S. 2005. Physiological and Pathological Aspects of Glutathione Metabolism. *Acta Paediatr.* 94(2):132-137.
- Notoatmodjo, S. 2008. Ilmu Kesehatan Masyarakat. *PT. Rinneka Cipta*. Jakarta.
- Nwanjo HU and GO Oze. 2007. Oxidative Imbalance and Non-Enzymic Antioxidant Status in Pulmonary Tuberculosis Infected Subjects: Carcinogenic Potential. *Pakistan Journal of Nutrition* 6 (6): 590-592
- Oja SS, Janaky R, Varga V, Saranasaari P. 2000. Modulation of glutamate receptor functions by glutathione. *Neurochem Int* 37:299–306.
- Oliveira CP, Stefano JT, Cavaleiro AM, Zanella Fortes MA, Vieira SM, Rodrigues Lima VM, Santos TE, Santos VN, de Azevedo Salgado AL, Parise ER, Ferreira Alves VA, Carrilho

- FJ, Correa-Parchwani D, Singh SP, Digisha P. 2011. Total Antioxidant Status and Lipid Peroxides in patient With Pulmonary Tuberculosis. *National Journal of Community Medicine* 2(2):225-228.
- Psathakis, K.; Papatheodorou, G.; Plataki, M. 2004. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in the expired breath condensate of patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 125, 1005–1011. Pieratelli R, Banci L, Eady NAJ, Bodigull J, Jones JN and Moods MCE. 2004. Enzyme-catalyzed mechanism of isoniazid activation in class I and class II peroxidases. *Journal Biology Chemistry* 279:39000-39009
- Plit, M.L., Theron, A.J., Fickl, H., Van Rensburg, C.E, pendel, S., Anderson, R. 1998. Influence Of Antimicrobial Chemotherapy And Smoking Status On The Plasma Concentration Of Vitamin C, Vitamin E, Beta-Carotene, Acute Phase Reactants, Iron And Lipid Peroxides In Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2:590-596.
- Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF. 2003. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol* 66:1499–1503.
- Poot M, Teubert H, Rabinovitch PS, Kavanagh TJ. 1995. De novo synthesis of glutathione is required for both entry into and progression through the cell cycle. *J Cell Physiol.* 163:555–560. [PubMed: 7539813]
- Rahman, I. 2005. Regulation of Glutathione in Inflammation and Chronic Lung Disease. *Mutation Research and Molecular Mechanism of Mutagenesis* 579:1-2:58-80.
- Rahman I, MacNee W. 2000. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir.J*;16(3):534–554.
- Reddy, Y.N., Murthy, S.V., Krishna, D.R, and MC Prabhakar. 2004. Role of Free Radicals And Antioxidants in Tuberculosis Patients. *Indian J. Tuberc.* 51:213-218.
- Sekhar, R.V., Sanjeet, G.P., Anuradha, P., Marvin, R., Ashok, B., George E.T and Farook, J. 2011. Deficient Synthesis of Glutathione Underlies Oxidative Stress in Aging and can be Corrected by Dietary Cysteine and Glycine Supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 94:847-853.
- Singh, RA., Deepak A., Singh, R. 2010. Oxidative Stress and Ascorbic Acid Levels in Cavitary Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 4: 3437-3441.
- Sugiyanta. 2008. Peran glutathione sebagai master antioksidan. *Biomedis*;1(1):48-53.
- Suresh, D.R., Vamseedhar, A., Krishneppa, P. and Hamsaveena. 2010. Immunological Correlation of Oxidative Stress Markers in Tuberculosis Patients. *Int. J. Biol. Med. Res*;1(4):185-187.
- Sutrisna, B. 2002. Permasalahan TB paru di Indonesia : Aspek Epidemiologi. Taha, D.A, and Imad, A.J.T. 2010. Antioxidant status, C-Reactive Protein and Status in Patient with Pulmonary tuberculosis. *SQU MED.J.* 10 (3):361- 369.
- Townsend, D. M., Tew, K. D., and Tapiero, H. 2003. The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine and Pharmacother.* 57, 145– 155

- Voskuil MI, Iona L. Bartek, Kevin V and Gary KS. 2011. The response of Mycobacterium tuberculosis to reactive oxygen and nitrogen species. *Frontier in Microbiology* 2(105):1-12
- Walters DM, Cho HY, Kleeberger SR. 2008. Oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of pulmonary fibrosis: a potential role for Nrf2. *Antioxid Redox Signal* 10:321–332.
- Walubo, A., Smith, P.J, and Folb, P.I. 1995. Oxidative stress during antituberculous therapy in young and elderly patients.
- Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. 2004. Glutathione metabolism and its implications for health. *J. Nutr*;134(3):489–492.
- World Health Organization 2010. Global Tuberculosis Programme : Global Tuberculosis Control. *WHO Report*.
- World Health Organization. 2014. Global Tuberculosis Control 2014. Geneva.
- Young, IS. 2005. Oxidative Stress and Vascular Disease : Insight from Isoprostane Measurement. *Clin Chem* 51(1):14-15.
- Yunanto, A., Bambang, S. dan Eko, S. 2009. Kapita Selekta Biokimia : Peran Radikal Bebas pada Intoksikasi dan Patobiologi Penyakit. *Penerbit Pustaka Banua: Banjarmasin*. p: 243-249.
- Yuniastuti, A dan Dewi M. 2012. Pengembangan Biomarker Enzimatis Untuk Deteksi Cekaman Oksidatif akibat Paparan Obat Anti Tuberkulosis Pada Infeksi Mycobacterium tuberculosis. Laporan Penelitian. *Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat*. Universitas Negeri Semarang. In Press. 84
- Zhang H, Forman HJ and Choi J. 2005. γ -glutamyltranspeptidase in glutathione biosynthesis. *Methods in Enzymology* 401:468-483.